



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**  
⑩ **DE 198 14 358 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 31/19**

②1 Aktenzeichen: 198 14 358.3  
②2 Anmeldetag: 31. 3. 98  
④3 Offenlegungstag: 7. 10. 99

DE 198 14 358 A 1

⑦1 Anmelder:  
Fumapharm AG, Muri, CH

⑦4 Vertreter:  
Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

⑦2 Erfinder:  
Joshi, Rajendra Kumar, Dr., Zürich, CH; Strebl,  
Hans-Peter, Dr., Muri, CH

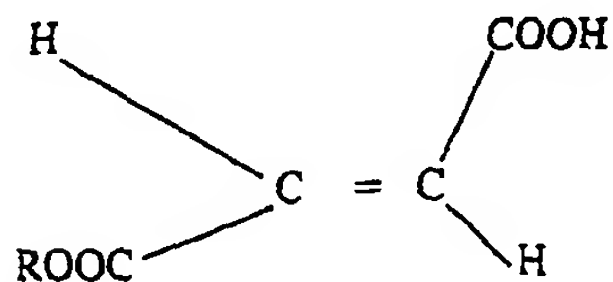
⑤6 Entgegenhaltungen:  
DE 26 21 214 A1  
DE 25 30 372 A1  
US 54 24 332 A  
EP 05 18 388 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

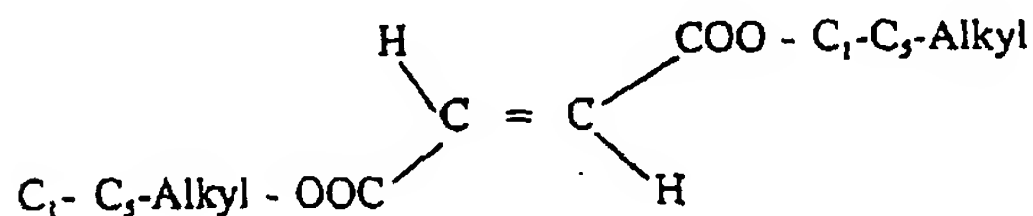
Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 V rwendung von Alkylhydrogenfumaraten zur Behandlung von Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn

⑤7 Die Erfindung betrifft die Verwendung einer oder mehrerer Alkylhydrogenfumarate der allgemeinen Formel



in der R ein C<sub>1-5</sub>-Alkyl ist, gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



und ggf. üblicher pharmazeutischer Hilfs- und Trägerstoffe zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets zur Behandlung der Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn.

98 14 358 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung der freien Säureform bestimmter Fumarsäuremonoalkylester (Alkylhydrogenfumarate) allein oder in Verbindung mit einem Dialkylfumarat zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung in Form von Mikrotabletten zur Behandlung der Psoriasis, psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn.

Pharmazeutische Zubereitungen, die nach Verabreichung bei ihrem biologischen Abbau in den Zitronensäurezyklus einmünden oder diesem angehören, gewinnen meist in hoher Dosierung immer mehr an therapeutischem Wert, da man mit ihrer Hilfe kryptogenetisch bedingte Krankheiten zu lindern oder zu heilen vermag.

So hemmt Fumarsäure das Wachstum des Ehrlich-Ascites-Tumors bei Mäusen, vermindert die toxischen Effekte von Mitomycin C und Aflatoxin (K. Kuroda, M. Akao, Biochem. Pharmacol. 29, 2839-2844 (1980)/Gann. 72, 777-782 (1981)/Cancer Res. 36, 1900-1903 (1976)) und besitzt eine antipsoriatische sowie antimikrobielle Wirkung (C. N. Huhtanen, J. Food Sci. 48, 1574 (1983)/M. N. Islam, US-A-4 346 118/C. A. 97, 161317b (1982)).

Hohe Verabreichungsdosen von bisher hierfür bekannten Fumarsäurederivaten wie Dihydroxyfumarsäure, Fumaramid und Fumaronitril besitzen bei parenteraler, dermalen, insbesondere aber peroraler Verabreichung eine derart unzumutbare Nebenwirkungsrate und hohe Toxizität (P. Holland, R. G. White, Brit. J. Dermatol. 85, 259-263 (1971)/M. Hagedorn, K. W. Kalkoff, G. Kiefer, D. Baron, J. Hug, J. Petres, Arch. Derm. Res. 254, 67-73 (1975)), daß bisher meist von einer solchen Therapie abgesehen werden mußte.

In der EP-A-0 188 749 sind bereits Fumarsäurederivate (Salze) und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis beschrieben.

Aus der DE-A-25 30 372 sind pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis bekannt, die eine Mischung aus Fumarsäure und weiteren Fumarsäurederivaten enthalten. Ein Anteil an Fumarsäure ist obligatorisch.

Die DE-A-26 21 214 beschreibt Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis, die Fumarsäuremonoethylester und dessen Mineralsalze als Wirkstoff enthalten. Weiterhin beschreibt die Europäische-Patentanmeldung 0 312 697 die Verwendung verschiedener Fumarsäuremonoalkylestersalze zur Therapie von Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, der Neurodermitis sowie des der Enteritis regionalis Crohn.

Aus der Publikation "Hautarzt (1987) 279-285" ist die Verwendung von Fumarsäuremonoethylestersalzen (Ca, Zn, Mg) und Fumarsäuredimethylester für die Psoriasisbehandlung bekannt.

Da in einer psoriatischen Epidermis die Aktivität der Phospholipase A<sub>2</sub> verändert ist, liegt eine mögliche Erklärung des Wirkungsmechanismus der erfindungsgemäßen Zubereitungen darin, daß dieses Enzym durch Fumarsäure stimuliert wird.

Es wurde nunmehr überraschend gefunden, daß eine Behandlung der Psoriasis auch mit Alkylhydrogenfumarate selbst ohne Salzbildung durch eine pharmazeutische Zubereitung erzielt werden kann, die die freie Säureform eines oder mehrerer C<sub>1-5</sub>-Alkylhydrogenfumarate und ggf. übliche pharmazeutisch verträgliche Hilfs- und Trägerstoffe enthält und in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets vorliegt. Gegebenenfalls können diese Zubereitungen außerdem ein oder mehrere Dialkylfumarate enthalten.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets gestatten die Verabreichung der freien Säure anstelle ihrer Salze ohne Auftreten der bekannten Nebenwirkungen, insbesondere ohne Ausbildung von Ulcera. Dies beruht vermutlich darauf, daß die Mikrotabletten oder Mikropellets eine gleichmäßige Verteilung im Magen gestatten, wodurch lokale, reizende Konzentration des Monoalkylhydrogenfumarats als freie Säure vermieden werden.

Zur peroralen Verabreichung sind besonders Zubereitungen geeignet, die die freie Säure des Alkylhydrogenfumarats in einer Menge von 20 bis 300 mg enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 100 bis 300 mg beträgt.

Für den systemischen Einstieg in die Behandlung bzw. den Ausstieg ist eine niedrige Dosierung vorteilhaft, die beispielsweise 100 bis 120 mg Wirkstoff enthält, beispielsweise 30,0 mg bis 35,0 mg Dimethylfumarat und 70 bis 90 mg Methylhydrogenfumarat.

Für die therapeutische Dosierung nach der Einstiegsphase kann beispielsweise eine Dosierung von 190-210 mg Wirkstoff z. B. in Form von 120,0 mg Dimethylfumarat und 90,0 mg Monoethylfumarat zur Anwendung kommen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden peroral in Form von Mikrotabletten oder in Kapseln befindlichen Mikrotabletten oder Mikropellets verabreicht, wobei sich die festen Einzeldosisarzneiformen im Magen innerhalb weniger Minuten lösen und das aktive Prinzip gleichmäßig verteilt aus der Arzneiform freisetzen. Zum systematischen Einstieg bzw. Ausstieg ist eine niedrigere Dosierung erforderlich, für die therapeutische Dosierung nach der Einstiegsphase eine höhere Dosierung.

Die Mikrotabletten der vorliegenden Erfindung werden gemäß der im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt wie dem Granulieren, Sieben, Extrusion/Spheronisation usw. Sie können zusätzlich zum Wirkstoff übliche Hilfs- und Trägerstoffe wie Stärke, Lactose, PVP und dergleichen enthalten. Die Mikrotabletten bzw. -pellets haben vorzugsweise eine Größe von 300-2000 µm, stärker bevorzugt 500-1500 µm und noch stärker bevorzugt von 1000 µm.

Zur vereinfachten Verabreichung der Einzeldosis können die Mikrotabletten bzw. -pellets in Kapseln z. B. Gelatinekapseln gefüllt werden. Wahlweise können die Mikrotabletten bzw. -pellets mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sein. Dieser kann gemäß üblicher Verfahren auf die Tabletten aufgebracht werden z. B. mittels Aufleeren oder Aufsprühen in einem Wirbelschichtapparat oder als Filmcoat.

## Beispiel

Herstellung von Mikropellets in Kapseln enthaltend 50,0 mg Methylhydrogenfumarat, entsprechend insgesamt 44,6 mg Fumarsäure.

5000 kg Methylhydrogenfumarat werden zerkleinert und mittels eines Siebes 400 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) homogenisiert. Daneben werden 2 l einer 20% (m/V) Polyvinylpyrrolidon-Lösung (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) homogenisiert. Daneben werden 2 l einer 20% (m/V) Polyvinylpyrrolidon-Lösung in einem Dragierkes-

sel vorgelegt und mit einem Teil der Kollidon K-30-Lösung besprüht bis diese leicht feucht werden. Das Wirkstoffgemisch wird danach portionsweise zugegeben bis zum Auftrocknen der Pellets. Diese Vorgehensweise der Befeuchtung/Auftrocknung wird bis zur endgültigen Zugabe des Wirkstoffgemisches weitergeführt. Die Pellets werden letztlich bis zum vollständigen Austrocknen bewegt. Die Pellets werden danach in Hartgelatine kapseln abgefüllt (126,5 mg Pellets/Kapsel).

Es wurde festgestellt, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen eine den bekannte Fumarsäurederivate als Salze enthaltenden Präparaten vergleichbare Wirkung gegen die verschiedensten klinischen Erscheinungsformen der Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, der Neurodermitis sowie der Enteritis regionalis Crohn (Morbus Crohn) aufweisen, jedoch frei von den für die Verabreichung der freien Säure bekannten Nebenwirkungen sind.

#### Untersuchung der akuten Toxizität

Die akute Toxizität wurde vor der klinischen Prüfung an Ratten mit Methylhydrogenfumarat peroral untersucht. Die Resultate zeigten eine sehr geringe Toxizität der eingesetzten Fumarsäuren (s. Tabelle 2).

Tabelle 1

#### Akute Toxizitätsstudie (oral) an der Ratte

	Geschlecht	Methylhydrogenfumarat
LD <sub>50</sub>	männlich	2606.8
	weiblich	1777.8
"Lowest Lethal Dose" in mg/kg	männlich	2150
	weiblich	1470

#### Pharmazeutische Äquivalenz

Vergleich der pharmakokinetischen Daten von Fumaderm forte (Bsp. 4 aus EP-Patent 0 312 697 B1) und Monomethylfumarat bzw. Monoethylfumarat als Calciumsalz.

Tabelle 2

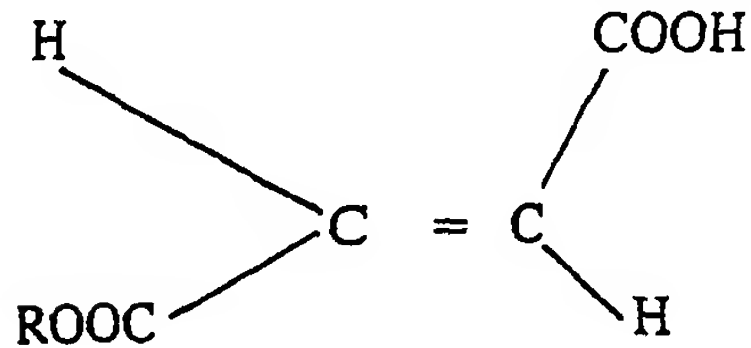
#### Äquivalenz

Verabreichte Substanz	Spezies	Dosis [mg/kg K.G]	Methylhydrogenfumarat- spiegel (C <sub>max</sub> ) [µg/ml]
Fumaderm forte	Ratte	30	8.99
Methylhydrogenfumarat	Ratte	100	m: 69.9 f: 84.8
Methylhydrogenfumarat Calciumsalz	Ratte	100	m: 51.3 f: 107.0

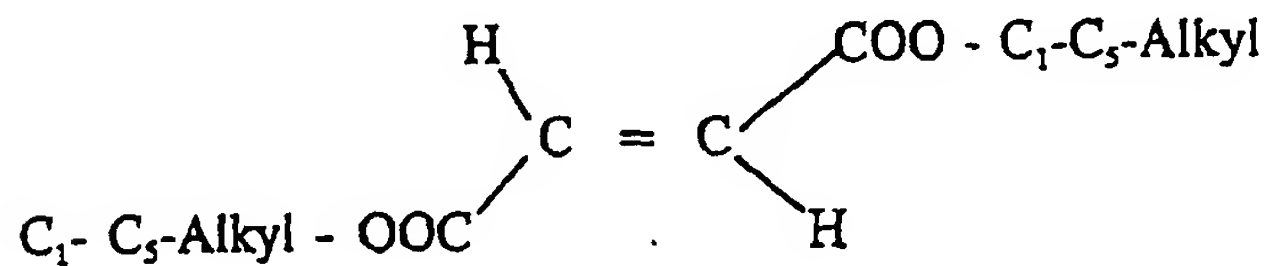
Die Mischung enthält 120 mg Dimethylfumarat, 87 mg Monoethylfumarat Calciumsalz, 5 mg Monoethylfumarat Magnesiumsalz, 3 mg Monoethylfumarat Zinksalz.

## Patentansprüche

1. Verwendung einer oder mehrerer Alkylhydrogenfumarate der allgemeinen Formel



in der R ein C<sub>1-5</sub>-Alkyl ist, gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



und ggf. üblicher pharmazeutischer Hilfs- und Trägerstoffe zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets zur Behandlung der Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Methylhydrogenfumarat handelt.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Methylhydrogenfumarat im Gemisch mit Dimethylfumarat handelt.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur peroralen Verabreichung in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets, dadurch gekennzeichnet, daß das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt.

5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung 10 bis 290 Gewichtsteile Methylhydrogenfumarat und 290 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat enthält.

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur peroralen Verabreichung, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotabletten oder Mikropellets mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind.

7. Verwendung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotabletten oder Mikropellets eine Größe von 300 bis 2000 µm haben.